



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : 23 janvier 2020

Prénom et nom de famille de l'auteur : **Noëlle REMOUÉ**

Titre de la thèse : « *Fragilité cutanée et cicatrisation retardée de l'ulcère de pression avec la neuropathie diabétique : étude dans un modèle murin* »



Résumé

La peau est un organe complexe et sa réparation fait intervenir de multiples cellules et molécules selon un processus spatio-temporel fin. Lorsque ce processus est perturbé, la cicatrisation n'aboutit plus, elle est dite chronique, et devient un problème majeur de santé publique, causant morbidité et mortalité importantes.

Le « pied diabétique » est l'une de ces plaies chroniques et est responsable, en l'absence de traitements actuellement efficaces, de l'amputation d'un orteil, du pied ou de la jambe de 5 à 10 % des patients diabétiques au cours de leur vie.

La neuropathie périphérique, dysfonction et destruction des fibres nerveuses, est une complication du diabète qui touche 30 à 50 % des patients et est le facteur de risque principal dans le développement du pied diabétique.

Ainsi, afin d'améliorer la compréhension de la survenue du pied diabétique et de sa mauvaise cicatrisation, dans ce travail de thèse nous avons étudié sur la souris l'impact de la neuropathie diabétique et de sa sévérité sur i/ la structure et les propriétés physiques de la peau pouvant conduire à une fragilité, puis sur ii/ la durée de fermeture de la lésion, les processus de cicatrisation modifiés, et les molécules différemment exprimées.

Pour ceci, nous avons développé et breveté un modèle d'induction de lésions sur souris combinant les facteurs à l'origine du pied diabétique : pression et friction. Ce modèle original a permis d'observer que la peau est fragilisée dès l'atteinte de petites fibres nerveuses cutanées avec le diabète, et que l'atteinte supplémentaire des grosses fibres nerveuses myélinisées aggrave cette fragilité. Cela conduit à des ulcères de pression de plus en plus larges et dont la cicatrisation est d'autant plus retardée. Cette durée de fermeture de la lésion semble due à un retard de réépidermisation, notamment via une dérégulation de l'expression, de l'assemblage et de la maturation du complexe RAMP1-CLR-RCP (récepteur du CGRP).